

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 200225043

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**硫醚不对称催化氧化研究及两株真  
菌次级代谢产物研究**

**Study on Catalytic Asymmetric Oxidation  
of Sulfides and Study on the Secondary  
Metabolites from two Fungi**

王河清

指导教师姓名: 赵 玉 芬 院士

曾庆乐 副研究员

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2005 年 6 月

论文答辩日期: 2005 年 6 月

学位授予日期: 2005 年 9 月

答辩委员会主席: 靳立人 教授

论 文 评 阅 人: 高景星 教授

朱长进 教授

2005 年 6 月

**Study on Catalytic Asymmetric Oxidation  
of Sulfides and Study on the Secondary  
Metabolites from two Fungi**

Dissertation Submitted to

**Xiamen University**

In fulfillment of the requirement

for the degree of

**Master of Natural Science**

By

**Wang Heqing**

Dissertation Supervisor: Prof. Yu-Fen Zhao

and Associate Prof. Qing-Le Zeng

Department of Chemistry, Xiamen University

June, 2005

## 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行科研工作所取得的成果。除论文已经注明所引用的内容外，本论文不包括任何其他个人或集体已经发表或撰写过的成果，对本论文作出重要贡献的个人和集体，已经在文章中以明确的方式表明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名：**王 河 清**

2005 年 6 月 30 日

## 摘 要

手性亚砷化合物是一类重要的手性药物,例如,爱索奥美拉唑,具有重要的经济价值;它还作为重要的手性辅剂和中间体,广泛应用于手性天然产物的合成和手性胺等化合物的合成。硫醚不对称催化氧化是合成手性亚砷化合物最具原子经济性和实用价值的的方法,现在已经取得长足进展。但是,底物适用面窄、绿色工艺等问题仍然比较突出,而且还有多种底物尚未开发,不对称亚砷化反应有待更广泛而深入的研究。

在前人研究基础上,我们首次考察了由最简单、最廉价、也最具代表性的水杨醛和苯丙氨醇、异亮氨醇衍生的 Schiff 碱-V 络合物催化串级的硫醚亚砷化和动力学拆分,对芳基烷基硫醚(包括苄基)多种底物取得 78—99%ee,产率大多中等到良好。

基于钒依赖的溴过氧化酶活性中心的模型络合物,首次用氨基酸和水杨醛类似物衍生的 Schiff 碱-V 络合物作催化剂,用 30%的  $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液氧化硫醚,以 57%产率得到 84%ee 亚砷。该部分的工作还在进行中。

天然樟脑是我国特别丰产而廉价的手性原料,由其衍生的 2,10-蒎烷二醇首次作为手性配体与 Ti 络合,用于不对称硫醚氧化。一般手性催化剂对硫醚的氧化所产生的亚砷主产物构型与随后进行的亚砷动力学拆分得到主产物构型是一致的。但是,对于 2,10-蒎烷二醇/Ti 体系用 CHP 作氧化剂时却相反,亚砷主产物构型出现逆转,该现象是我们首次观察到的。

作者还对两株真菌 HLN-3 和 SHZK-13 的次级代谢产物做了系统的研究,从真菌发酵液及菌体中共分离到了 22 个化合物,并进行了结构表征和解析;通过 rDNA 基因测序方法,确定 HLN-3 菌株为茎点霉属(*Phoma* sp.),用形态鉴定法确定 SHZK-13 菌株为芽枝孢属(*Cladosporium* sp.)

关键词:亚砷化反应,手性配体,代谢产物。

## ABSTRACT

Some chiral sulfoxides are important and valuable chiral drugs, such as esomeprazole. Others are important chiral auxiliaries and intermediates, which are extensively used in synthesis of chiral natural products and amines. Catalytic asymmetric oxidation of sulfides is the best method for synthesis of chiral sulfoxides with respect to atomic economy and practice. Although many advances have been achieved, many catalysts are limited in alkyl aryl sulfides. Besides, many kinds of substrates are to be developed. Thus, enantioselective sulfoxidation is an important project to be further studied.

Based on previous research, firstly tandem enantioselective sulfoxidation and kinetic resolution catalyzed by simplest, cheapest Schiff base- vanadium complexes derived from salicylaldehyde and phenylalaninol, isoleucinol. 78-99%ee and moderate to good yields were obtained for aryl alkyl (including benzyl) sulfides tested.

Based on model complex of active site of vanadium-dependent bromoperoxidase, Schiff base- vanadium complexes derived from amino acids and salicylaldehyde analogues were firstly used as catalysts of enantioselective sulfoxidation with aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  as oxidant. Methyl phenyl sulfide was oxidized into sulfoxide with 84%ee and 57% yield.

Natural D-camphor is abundant in China and extremely cheap. 2,10-Camphanediol derived from it was firstly combined with Ti as catalyst and used in asymmetric oxidation of PhSMe. Commonly, configuration of predominant isomer of the sulfoxide obtained by oxidation of a sulfide is the same as configuration of predominant isomer of the sulfoxide by consequent kinetic resolution. But the rule is not obeyed for 2,10-camphanediol/Ti catalyst

when cymene hydroperoxide was used as oxidant. Then, the configuration of predominant isomer of the sulfoxide would be reverse while the reaction proceeded, as was firstly observed by us.

The author also investigated the secondary metabolites from two Fungi of HLN-3 and SHZK-13, 22 compounds were separated and identified HLN-3 as *Phoma sp.* and SHZK-13 as *Cladosporium sp.*.

Key words: Enantioselective Sulfoxidation; Chiral Ligands; Metabolites.

# 目 录

原创性声明.....	I
中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
第一章：硫醚不对称催化氧化研究.....	1
一、文献综述.....	1
1.1.酒石酸酯/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ /TBHP 体系.....	2
1.2.手性二醇/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 体系.....	4
1.2.1. BINOL 及其类似物为配体.....	4
1.2.2. 1, 2-二苯基乙二醇及其类似物为配体.....	7
1.2.3. 2, 2, 5, 5-四甲基-3, 4-己二醇为配体.....	8
1.3.手性四齿Salen配体催化体系.....	9
1.4.手性三齿Schiff 碱配体催化体系.....	13
1.5.其它手性配体及配合物体系.....	15
二、课题的提出和手性配体的设计与合成.....	17
2.1.课题的提出.....	17
2.1.1.V-Schiff 碱催化体系的串级亚砷化和动力学拆分.....	17
2.1.2.氨基酸衍生的 Schiff 碱-V 络合物用于对映选择性亚砷化..	17
2.1.3.天然 D 构型樟脑的利用.....	18
2.2.氨基醇衍生的 Schiff 碱配体的设计与合成.....	19
2.3.氨基酸衍生的 Schiff 碱配体的设计与合成.....	19
2.4.D-樟脑衍生的手性二醇配体的设计与合成.....	19
三、结果与讨论.....	21
3.1. Schiff 碱配体/ $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系.....	21
3.1.1.配体 A065 的考察.....	28
3.1.2.配体 A072 的考察.....	34
3.1.3.配体 A094-1 的考察.....	40
3.2.手性配体/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ /TBHP 体系.....	43
3.2.1.D-莰烷二醇配体 57 的考察.....	45
四、实验部分.....	54
4.1.实验材料与仪器.....	55
4.2.手性配体的合成.....	55
4.3.部分底物的合成.....	58

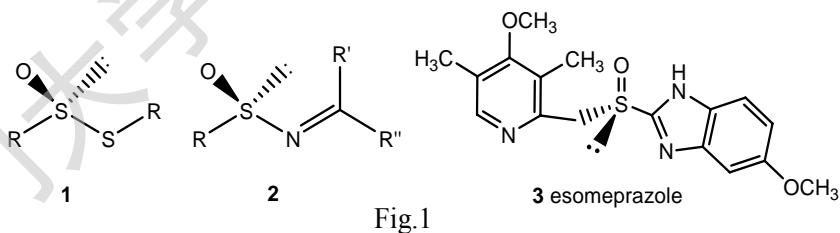
4.4.硫醚氧化的实验步骤.....	60
<b>五、结论.....</b>	<b>61</b>
 <b>第二章：两株真菌 HLN-3,SHZK-13 次级代谢产物研究.....</b>	 <b>62</b>
<b>一、前言.....</b>	<b>62</b>
1.1.微生物药物研究概况.....	62
1.2.真菌代谢产物研究概述.....	63
1.3.本课题研究的目的、内容和意义.....	65
<b>二、仪器材料与方法.....</b>	<b>67</b>
2.1.仪器材料.....	67
2.2.方法.....	69
<b>三、结果与分析.....</b>	<b>73</b>
3.1.菌株 HLN-3, SHZK-13 的菌株鉴定.....	73
3.2.菌株 HLN-3, SHZK-13 的发酵以及代谢产物的分离纯化.....	74
3.3.化合物结构表征.....	75
3.4.化合物生物活性检测.....	93
<b>四、结论与讨论.....</b>	<b>94</b>
 <b>参考文献.....</b>	 <b>95</b>
 <b>发表文章情况.....</b>	 <b>105</b>
 <b>附录.....</b>	 <b>106</b>
 <b>致谢.....</b>	 <b>130</b>



# 第一章 硫醚不对称催化氧化研究

## 一、文献综述

手性亚砷化合物是一类重要的手性辅剂<sup>[1]</sup>，广泛应用于手性天然产物和胺类化合物的合成，它涉及到的反应包括不对称 Michael 加成<sup>[2]</sup>、C—C 键形成<sup>[3]</sup>、羰基的形成<sup>[4]</sup>、Diels—Alder 反应<sup>[5]</sup>以及自由基加成<sup>[6]</sup>等反应。如化合物 **1** 和 **2** 作为两种重要的中间体，广泛应用于有机合成中<sup>[7]</sup>，这类手性硫代亚磺酸酯可以由不对称硫醚氧化得到，它可以发生亲核取代得到多种手性亚砷中间体，其中化合物 **2** 可以转化为各种手性胺。手性亚砷化合物还是一类重要的手性药物，其中，爱索奥美拉唑 **3**，名列 2004 年全球畅销药物第五位，是最优秀的质子泵抑制剂，对胃溃疡的的疗效远远优于消旋的或 R 构型的奥美拉唑<sup>[8,9]</sup>。因此,亚砷的立体选择性制备具有重大的理论意义和实际意义。



在过去的二十年中，硫醚的对映选择性亚砷化是非常活跃的研究领域<sup>[10]</sup>。1984 年 Kagan 和 Modena 同时报道了用改良的 Sharpless 氧化催化体系对硫醚的不对称氧化<sup>[11]</sup>，取得 90%ee 以上的对映选择性。之后，许多研究小组相继在该领域进行了广泛而深入的研究，并成功地开发了一

系列催化体系, 如 Rosini<sup>[12]</sup>, Yamamoto<sup>[13]</sup>, Uemura<sup>[14]</sup>, Bolm<sup>[15]</sup>等用手性二醇和联二萘酚及其衍生物作为配体, Katsuki 用手性水杨醛作为配体<sup>[16]</sup>, Mukaiyama 用手性 Schiff 碱配体<sup>[17]</sup>以及 Korb 用手性过氧化合物<sup>[18]</sup>等用于硫醚的不对称催化氧化都取得了一定的进展。下面对硫醚的不对称催化氧化的研究进展作具体介绍。

### 1.1. 酒石酸酯/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 体系

1984 年, Kagan 用 Sharpless 体系[(+)-DET/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>]=1:1, TBHP]氧化 TolSMe 只得到了消旋的亚砜, 后来在一个偶然的机会中, 他们发现在该体系中加入一当量的水时, 对 TolSMe 进行氧化得到了较高对映选择性的亚砜(80-90%ee)<sup>[19]</sup>。另外, Modena 研究小组也对该体系进行了研究, 他们将 Sharpless 体系[(+)-DET/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>]=1:1, TBHP]中的(+)-DET/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>=1:1 变成 4:1 时, 用于硫醚的不对称氧化也获得了与 Kagan 体系同等优良的氧化结果<sup>[20]</sup>。

后来, 为了进一步优化该体系, Kagan 研究小组展开了一系列深入的研究, 最终他们发现最好的配体, 中心金属和水的比例是: [DET/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O=2:1:1], 用这个优化后的体系对硫醚进行不对称催化氧化获得了 80-95%ee 的对映选择性亚砜<sup>[19b,19d]</sup>。同时他们对该体系催化过程中的活性中间体作了推测, 他们认为:该体系加入一当量的水是为了形成活性二聚体, 反应经过过渡态 A(Fig 2)进行。而 Modena 体系之所以加入 4 当量的 DET, 实际上也是运用 DET 中少量的水分而形成同样的活性中间体 A。当将 DET 和溶剂充分干燥并于反应体系中加入 4Å 分子筛除去微量水分后用于 TolSMe 的氧化时, 亚砜的对映选择性从 88%ee 将至 31%ee 这点证明了 Kagan 的观点<sup>[21]</sup>。

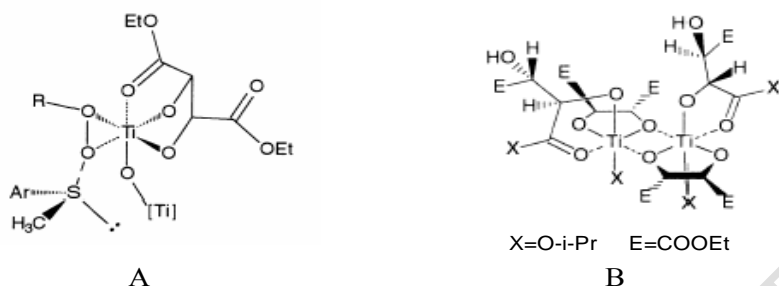


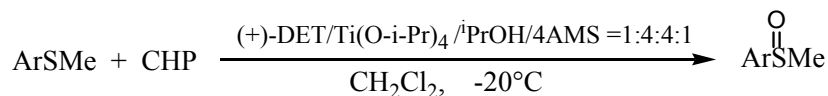
Fig 2

另外，Potvin 研究小组利用 NMR 对 Kagan-Modena 催化体系也进行了仔细的研究，他们认为该体系的活性中间体可能不是 A，而更有可能是 B<sup>[22]</sup>。

Kagan-Modena 体系中酒石酸衍生物的结构对产物的对映选择性有较大的影响，当用 CHP 作氧化剂氧化甲基苯基甲基硫醚时，如果用酒石酸二乙酯作手性配体，产物亚砜的光学选择性为 96%ee，当用酒石酸二异丙酯作手性配体时，产物亚砜的对映选择性变为 87%ee，而用酒石酸二甲酯作配体时，亚砜的对映选择性下降为 62%ee。另外含有芳环的硫醚，芳环上的电子效应对光学选择性也有较大的影响，在对底物(p-R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S-Me)进行氧化时，供电子基团如甲氧基有利于获得较高的对映选择性(90%ee)；吸电子基团如硝基则大大降低对映选择性，产物亚砜只有 17%ee；同时，溶剂、温度对对映选择性也有一定的影响，在该体系中，最好的溶剂是 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，最适宜的温度是-20℃。总之，催化剂、底物、溶剂、温度、氧化剂必须相互匹配，才能获得较好的选择性<sup>[11]</sup>。

由于此体系催化剂量是化学计量的，用量很大，近来，Kagan 对该体系进行了改进，用[(+)-DET/Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/<sup>i</sup>PrOH/4ÅMS = 1:4:4:1]代替原来的 [DET/ Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O=2:1:1]，并成功地实现了硫醚的不对称氧化，只用 10% 的催化剂量就获得了高达 95.6%ee 的亚砜，克服了原来用化学计量催化剂的缺陷<sup>[23]</sup>，部分数据见表 1。

表 1:改良的 Kagan 体系 10%催化剂量对硫醚不对称催化氧化



项目	Ar	产率	ee (%)
1	Ph	81	91.2 (R)
2	p-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	95.6 (R)
3	p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	92.1 (R)
4	o-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	89.3 (R)
5	o-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	75.0 (R)

## 1.2.手性二醇/ Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 体系

### 1.2.1.BINOL 及其类似物为配体

Uemura 小组用光学纯的联二萘酚作为手性配体与 Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 络合对硫醚进行不对称催化氧化, 获得了令人满意的结果, 用体系 [Sulfide/(+)-Binaphthol / Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O=1:0.05:0.025:2] 中, 用 CCl<sub>4</sub> 作为溶剂, 在 25°C 时对硫醚进行不对称催化氧化, 获得了高达 96% 的对映选择性。

Uemura 发现, 在该体系中水起到了很重要的作用, 它不仅有利于催化剂的形成, 而且有利于维持催化剂的高催化活性。在 CCl<sub>4</sub> 溶剂中, 水的量可以是底物硫醚的 1-6 倍, 在这范围内, 基本上不影响亚砷的对映选择性。同时他们发现, 在这个体系中, CCl<sub>4</sub> 和甲苯是比较理想的溶剂。用该体系对一系列硫醚进行不对称催化氧化, 亚砷的对映选择性在 51-96%ee 之间<sup>[19a,19b]</sup>, 见表 2。

表 2:用联二萘酚作配体对硫醚不对称催化氧化

$\text{ArSMe} + \text{TBHP} \xrightarrow[\text{CCl}_4]{(+)\text{-Binaphthol} / \text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{H}_2\text{O}} \text{ArS(=O)Me}$				
项目	Ar	时间	产率	ee (%)
1	p-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9	44	96 (R)
2	Ph	9	28	96 (R)
3	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	39	96 (R)

在这个体系中，对映选择性不是一步形成的，它包括氧化阶段的不对称诱导和随后进行的动力学拆分两部分。在第一阶段中，亚砷的对映选择性大约在 50%左右，随后动力学拆分选择性氧化亚砷成砷而获得更高的对映体过量。为了证明这一点，Uemura 小组专门对动力学拆分做了进一步的考察，他们将外消旋的亚砷置于体系[(+)-Binaphthol/ Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O=0.1: 0.05: 1.0]中，用 1 当量的氧化剂进行氧化(Fig.2)，结果得到了超过 99%的高对映选择性<sup>[14c]</sup>，见表 3。

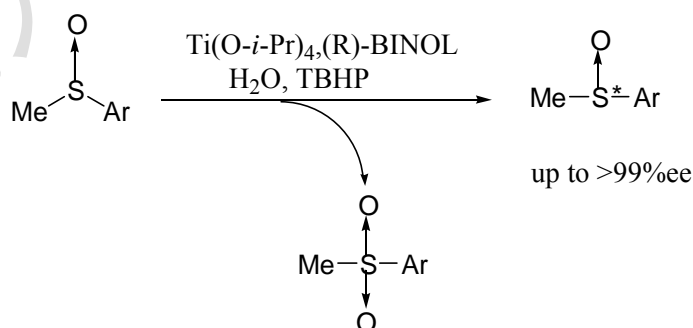


Fig. 3

表 3: [(+)-Binaphthol/  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}=0.1:0.05:1.0$ ]体系, 用 1 当量 70%TBHP 氧化剂, 对硫醚进行进行动力学拆分

项目	Ar	溶剂	温度/时间	产率	对映选择性
1	p-tolyl	$\text{CCl}_4$	25/18	24	>99 (R)
2	p-tolyl	$\text{CCl}_4$	0/47	33	92 (R)
4	p-tolyl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	25/8	23	85 (R)
5	p-tolyl	toluene	25/8	31	97 (R)
6	p-BrPh	$\text{CCl}_4$	25/10	26	>99 (R)
7	Ph	$\text{CCl}_4$	25/6	26	>99 (R)

由于Uemura体系中, 亚砜的对映选择性是随着亚砜被选择性氧化成砜而获得, 因此, 亚砜的产量与对映选择性成反比, 为了克服Uemura体系这一缺陷, Bolm小组对此进行了一系列改进。他用联二萘酚的甾体化合物**4**和**5**作手性配体, 用10%的催化剂量, 用THF作溶剂对硫醚进行不对称催化氧化, 获得了较高收率(43-78%)和较高选择性(85-92%ee)的亚砜, 从而避免了Uemura体系中的动力学拆分而获得较高收率。另外, 在Bolm这一体系中, 产物亚砜的过量异构体的构型是由甾体环上的手性中心控制的, 而不是由萘环的轴手性构型控制。用(S, S)-**4**和(R, S)-**5**作配体对TolSMe进行氧化都得到S构型的亚砜, 不过(S, S)-**4**优于(R, S)-**5**<sup>[15]</sup>。

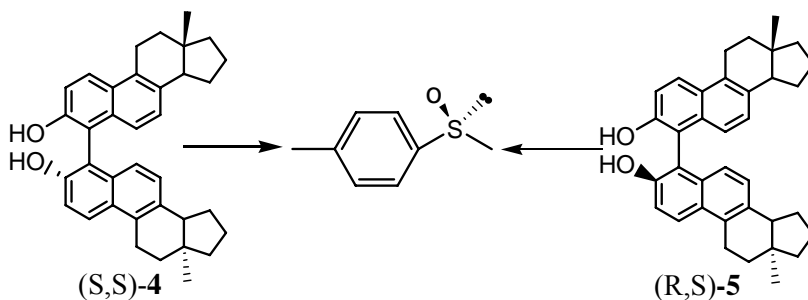


Fig. 4

### 1.2.2. 1,2-二苯基乙二醇及其类似物为配体

Yamamoto 小组用具有相同构型的手性二醇 **6**, **7** 作为配体, 在化学计量的催化剂存在下对 TolSMe 进行不对称氧化, 发现苯环上甲氧基位置的不同而导致产物亚砷的构型不同, 用配体 **6** 得到 S 构型的产物(84%ee), 而用 **7** 则得到 R 构型的产物(49%ee)<sup>[13]</sup>。

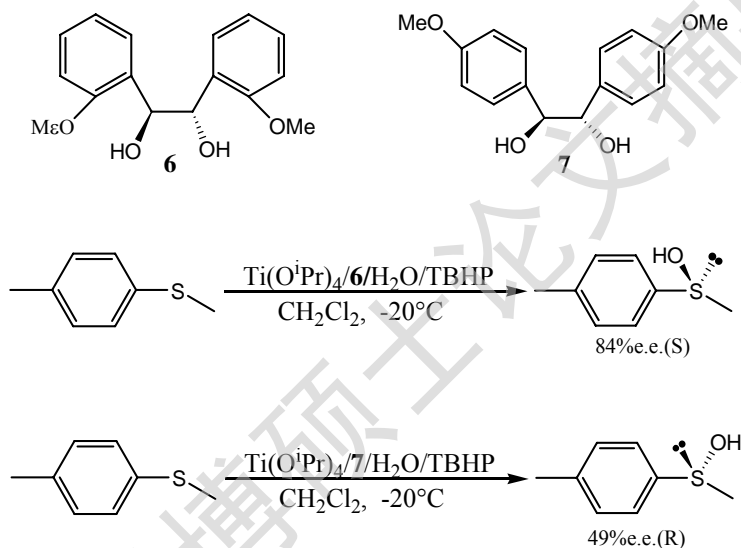


Fig. 5

Rosini 研究小组用(R, R)-1, 2-二苯基乙二醇 **8** 作为手性配体对硫醚进行不对称催化氧化, 通过气相监测发现在该催化体系中[Sulfide/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}$ =1:0.05:0.025:0.5]时, 若反应时间超过 2 小时就有砷生成, 同时由于时间延长导致配体分解而使产物对映选择性下降。通过控制反应时间成功地抑制了砷的生成和配体的分解, 对一系列底物进行催化氧化, 获得了 44-99%ee 的对映选择性<sup>[12]</sup>, 产率也在 55-74%之间, 见表 4。

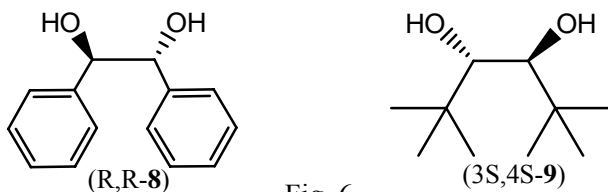


Fig. 6

表 4: 用(R,R)-1,2-二苯基乙二醇 **8** 作为手性配体对硫醚进行不对称氧化

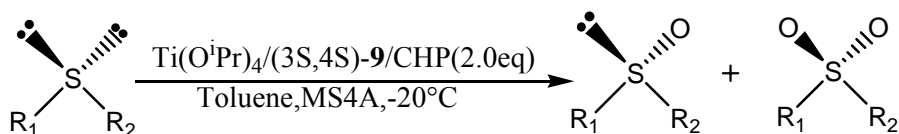
$$\text{ArSR} + \text{TBHP} \xrightarrow[\text{CCl}_4, 0^\circ\text{C}]{(\text{R,R})\text{-}\mathbf{8} / \text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{H}_2\text{O}} \text{ArS(=O)R}$$

项目	Ar	R	产率	ee (%)
1	Ph	Me	63	80 (S)
2	p-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	62	80 (S)
3	p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	55	69 (S)
4	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	58	67 (S)
5	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	74	44 (S)
6	Ph	Et	71	70 (S)
7	Ph	PhCH <sub>2</sub>	77	>99 (S)

### 1.2.3. 2,2,5,5-四甲基-3,4-己二醇为配体

Imamoto 研究小组用(3S, 4S)-**9** 作为配体，在甲苯中和 4Å 分子筛作用下 CHP 氧化 TolSMe 获得了 40%的产率和 95%ee 的亚砷，同时有 40%的砷生成，说明动力学拆分在获得高对映选择性的亚砷中起到了较大的作用<sup>[24]</sup>，见表 5。

表 5: 用(3S, 4S)-**9** 作配体催化硫醚的不对称氧化





Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”. Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库